

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 17

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

André DELMAIRE

Né le 7 Septembre 1909, à St-QUENTIN (Aisne)

**Allergie et Anaphylaxie dans la Tuberculose
Expérimentale**

**De la Sensibilité des Cobayes Tuberculeux
aux Substances Chimiques Anesthésiques**

JURY

Président : FIESSINGER, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Assesseurs : M. PANISSET.
M. VERGE.

} Professeurs à l'Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

Allergie et anaphylaxie dans la tuberculose expérimentale
De la sensibilité des cobayes tuberculeux
aux substances chimiques anesthésiques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 17

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

André DELMAIRE

Né le 7 Septembre 1909, à St-QUENTIN (Aisne)

Allergie et Anaphylaxie dans la Tuberculose Expérimentale

De la Sensibilité des Cobayes Tuberculeux aux Substances Chimiques Anesthésiques

JURY

Président : FIESSINGER, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Assesseurs : M. PANISSET.
M. VERGE.

} Professeurs à l'Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	MM.
Physiologie, thérapeutique générale.....	BRESSOU.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	MAIGNON.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	NICOLAS.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers,	HENRY.
clinique ; sémiologie et propédeutique, jurispru-	
dence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers,	
clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opéra-	COQUOT.
toire et ferrure.....	
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire,	LESBOUYRIES.
clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	
Pathologie générale et microbiologie, maladies micro-	PANISSET.
biennes et police sanitaire, clinique.....	
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ;	PETIT.
autopsies.	LETARD.
Zootechnie et économie rurale.....	SIMONNET.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale..	VERGE.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale..	

CHEF DE TRAVAUX AGREGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE, GORET, BRION, BERTHELON,
CARPENTIER

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

En témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance pour les sacrifices qu'ils ont faits pour mes études.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

Qui nous fit le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

En reconnaissance des conseils
qu'il nous a donnés au cours de
nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

Respectueux hommages.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETIT
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pour la bienveillance qu'il nous a
témoignée au cours de notre séjour
à l'Ecole Vétérinaire.

A MONSIEUR LE COMMANDANT VALADE
Chef de Travaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de notre profonde re-
connaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GORET
Chef de Travaux

En gage de remerciements très
sincères.

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

Allergie et anaphylaxie dans la tuberculose expérimentale

De la sensibilité des cobayes tuberculeux
aux substances chimiques anesthésiques

Avant-propos

Les médecins et particulièrement les chirurgiens signalent fréquemment chez les malades atteints de tuberculose déjà avancée, un état de sensibilité beaucoup plus grande que pour des sujets normaux, à des injections de sérum ainsi qu'aux anesthésiques. Il n'est pas rare sur de tels malades de voir survenir des accidents (choc de type anaphylactique) avec des conséquences souvent graves.

A. BESREDKA et J. BROFENBREUER ont étudié cet état d'hypersensibilité remarqué chez l'homme tuberculeux.

On peut se demander si cette sensibilité est du même ordre que celle qui caractérise les êtres anaphylaxiés au sérum, et surtout si l'on pouvait trouver un moyen de prémunir les tuberculeux contre cette sensibilité.

Ces problèmes ne pouvaient être résolus que par la voie expérimentale; aussi se sont-ils adressés au cobaye. Mais comme le cobaye tuberculeux, contrairement à l'homme, est peu sensible à l'injection de sérum, les auteurs ont eu l'idée de s'adresser à des cobayes tuberculeux sensibilisés au sérum.

En éprouvant ces derniers au sérum à des intervalles variés, BESREDKA et BROFENBREUER ont constaté une différence de sensibilité entre ceux-ci et les cobayes sensibilisés au sérum, mais non tuberculeux ; ils ont vu notamment qu'à une certaine période de la maladie, les cobayes succombaient à des doses deux fois plus faibles de sérum que les cobayes non tuberculeux : on assistait donc à un phénomène semblable à celui que l'on observe chez l'homme tuberculeux. Fait curieux, cette différence de sensibilité n'existait pas à tous les stades de la tuberculose ; ainsi elle disparaît chez les animaux très avancés ; dans les cas de tuberculose généralisée, quand le foie, la rate et les poumons étaient criblés de tubercules, c'est à peine si l'on notait une différence de sensibilité entre les cobayes tuberculeux et sains.

Si la sensibilité en question est de même nature que l'anaphylaxie sérique, disent les auteurs, on pouvait en venir facilement à bout par le procédé de vaccination sub-intrante.

L'expérience a montré, en effet, qu'il suffit de soumettre les cobayes tuberculeux au traitement antianaphylactique, pour faire disparaître aussitôt cette sensibilité et de mettre ces cobayes à même de supporter des doses de sérum dont une centième partie eut déjà été mortelle une heure avant le traitement.

Les auteurs tirent donc une double conclusion de leurs expériences ; d'abord que l'hypersensibilité sérique des tuberculeux n'est qu'une exaltation de la sensibilité normale, puisque cette hypersensibilité est rapidement levée par le procédé de vaccination anti-anaphylactique.

En clinique humaine, on signale également des accidents fréquents lors de l'administration d'anesthésiques. Les sujets tuberculeux semblent présenter une sensibilité plus grande que les sujets normaux. La question se pose alors de savoir quelles sont les raisons qui déterminent cet état d'hypersensibilité.

La chirurgie humaine emploie de nombreuses substances anesthésiques, toutes plus ou moins variées.

Certains produits pourront plus facilement que d'autres déterminer des accidents.

Ou bien, cette grande sensibilité n'est-elle pas une conséquence de l'état de déficience organique du sujet. Un individu tuberculeux présente une résistance nerveuse, physique, amoindrie vis-à-vis de l'action toxique du produit.

Il y a lieu de tenir compte également du mode d'administration ; les sujets sont fréquemment anesthésiés par inhalation, et sur des organismes qui présentent un poumon délabré, rongé par le bacille de Koch, l'action du produit chimique peut être nocive et déterminer des complications graves au niveau de son absorption par l'organisme.

Peut-être y aurait-il un rapport à établir entre ces accidents et les chocs produits par l'inoculation de sérum.

Sur les conseils de M. le Professeur PANISSET, que nous remercions d'avoir bien voulu nous admettre dans son laboratoire, et guidé par M. le Docteur GORET, chef de travaux, qui ne nous a pas ménagé ses conseils éclairés, nous avons essayé d'étudier s'il n'existait pas une relation entre l'hypersensibilité sérique de l'homme tuberculeux et l'action plus intense et plus brutale des anesthésiques sur de tels malades.

Auparavant, il nous a semblé intéressant de donner un aperçu général sur la question des rapports pouvant exister entre l'allergie et l'anaphylaxie et de passer en revue les travaux récents portant plus spécialement sur l'étude de l'anaphylaxie chez les sujets tuberculeux, question importante au point de vue de la pathologie générale et susceptible peut-être d'expliquer l'hyper-sensibilité ou la résistance des tuberculeux vis-à-vis de certaines substances antigènes ou non.

CHAPITRE PREMIER

Allergie et anaphylaxie

Définition et domaine de l'allergie

Le mot *allergie*, pris dans son sens étymologique, ne prétend représenter autre chose qu'un mode de réaction d'un organisme vivant, différent du mode habituel.

Ce terme exprimerait dès lors tout ce qui est réaction modifiée. « Peu importe l'origine du changement dans la capacité de réagir, ou la cause de la réaction modifiée : il suffit qu'il y ait changement pour qu'il y ait *allergie* » (V. DE LAVERGUE).

C'est ainsi que l'anaphylaxie ne serait autre qu'une réaction allergique.

En effet, si à un animal d'expérience, un cobaye par exemple, nous inoculons à une certaine dose, une substance qui, inoffensive, possède cependant la qualité antigène, nous ne constaterons aucun phénomène spécial. Quelques jours après, injectons à ce même sujet, une nouvelle dose de ce même produit. Suivant les cas, deux ordres de faits pourront être constatés :

Ou bien l'animal ne présente aucun trouble et demeure indifférent, ou encore des phénomènes graves, soit locaux, soit généraux, pouvant aller parfois même jusqu'à la mort.

Le sujet est devenu sensible à une substance primitivement inoffensive : il est en état d'anaphylaxie.

Supposons que la substance antigène employée soit toxique, mais que la dose inoculée soit insuffisante pour déterminer des réactions trop importantes chez le sujet. Si l'animal ne réagit pas à une deuxième injection d'une dose, normalement toxique pour lui, on le dit immunisé.

Mais si le sujet réagit à l'inoculation seconde, avec une quantité même moindre que la dose primitive, on dit qu'il présente des manifestations anaphylactiques : au lieu d'être immunisé, l'animal est hypersensibilisé envers la substance injectée.

Le phénomène anaphylactique se caractérise par sa spécificité : un animal sensibilisé avec une substance ne l'est que pour cette substance.

D'autre part, la réaction lors de la deuxième inoculation, est différente de la première : on peut donc considérer que c'est une réaction d'allergie.

Mais ce serait donner un sens très large à ce terme : on réserve plutôt son emploi pour certaines manifestations que l'on rencontre sur des organismes immunisés.

Lors de réinoculation d'antigène, il se produit des troubles que l'on peut rapporter à un état d'hypersensibilité de l'organisme envers cet antigène : l'allergie ne serait alors qu'un mélange d'immunité et d'état anaphylactique dans un même organisme vis-à-vis de la même substance. Cet état a été observé par KRIEGER KNORR en 1889 avec la toxine tétanique, puis par BEHRING et KITASHIMA en 1902 avec la toxine diphtérique : au cours de l'immunisation de chevaux contre

la toxine tétanique et la toxine diphtérique. C'est ainsi qu'un cheval hyper-immunisé contre la toxine tétanique peut recevoir sans inconvénients des doses de toxine plusieurs fois mortelles pour un sujet normal.

Mais il peut arriver que l'injection d'une très petite quantité de toxine détermine un accident brutal mortel (syndrome de BEHRING).

On constate donc une hypersensibilité sur un animal immunisé.

Un autre exemple d'allergie, c'est celui que signale VON PIRQUET ; cet auteur étudie la réaction vaccinale jennérienne sur un organisme neuf, la lésion qui caractérise cette réaction passe par un maximum d'acuité vers le 10^e jour. Son évolution est terminée vers le 20^e jour.

Sur l'organisme d'un enfant déjà vacciné : l'évolution est beaucoup plus rapide, sa durée n'est plus que de quatre jours, la lésion est apparue très tôt, parfois dès la vingtième heure après la deuxième inoculation.

Nous voyons par ces quelques exemples, que les états allergiques et anaphylactiques ne sont pas identiques. Le facteur immunité doit exister pour qu'il y ait allergie.

Nous avons pu constater que l'allergie se caractérise par une réaction rapide et précoce du sujet contre une nouvelle introduction d'antigène. L'organisme a acquis une aptitude nouvelle : il se débarrasse plus rapidement de l'élément introduit, envers qui il montre une intolérance de plus en plus marquée.

L'allergie dans la tuberculose

Les cas de réactions allergiques vis-à-vis des germes d'infections aiguës sont rares, ou du moins sont rarement décelables. Ils sont beaucoup plus fréquents lors d'infections chroniques.

Si nous étudions ces affections, nous constatons que ces entités morbides, qui n'ont aucune tendance à la guérison spontanée, évoluent non pas dans un état d'immunité vraie, mais dans un état de prémunition, lié à la présence dans l'organisme du germe spécifique. C'est ce que constatent RIST et LÉON KINDBERG.

« La tuberculose n'est pas une infection primitive de l'adulte ; l'inoculation initiale date de l'enfance, et l'homme acquiert, grâce à sa tuberculisaiton initiale une immunité contre les inoculations bacillaires minimales auxquelles il est sans cesse exposé ; mais subit-il une réinfection massive exogène ou endogène, peu importe, il se montre hypersensible, et la phtisie se développe. L'immunité créée par la première infection est toujours chancelante, incertaine et variable ; le plus souvent elle n'est que relative — surtout elle coexiste toujours avec un état d'hypersensibilité, c'est précisément l'état auquel VON PIRQUET a donné le nom d'allergie. »

Le phénomène de KOCH est une expérience qui démontre de façon très nette l'existence de cet état d'allergie dans la tuberculose.

Si au laboratoire, on tuberculise un cobaye par l'inoculation sous-cutanée de bacilles de Koch virulents, on voit se former au bout de dix à quatorze jours, un nodule dur, qui s'ulcère, ne se cicatrise pas, laissant

place à un chancre caséeux, persistant jusqu'à la mort de l'animal.

Cependant, si à un cobaye tuberculisé depuis quatre à cinq semaines, on réinjecte à nouveau la même quantité de bacilles tuberculeux vivants, par voie hypodermique, on observe au nouveau point d'inoculation, une réaction précoce (au bout de un à deux jours), se caractérisant par la formation d'une escarre qui s'élimine et laisse la place à un ulcère qui se cicatrise d'une manière durable sans que les ganglions voisins aient été infectés.

Il est facile de démontrer la correspondance qui existe entre ce phénomène et le phénomène observé par VON PIRQUET.

Comme dans la réaction vaccinale lors de la deuxième vaccination, les bacilles de réinfection créent une lésion locale rapide, qui aboutit à l'élimination des germes — ces derniers n'interviennent pas dans le processus tuberculeux qui continue à évoluer sans changement.

Nous avons donc bien ici une réaction de prémunition en même temps qu'une réaction d'hypersensibilité. Il est à noter que la réaction allergique se manifeste surtout localement, au point d'inoculation de l'antigène. L'essai des surinfections par d'autres voies que la voie sous-cutanée nous met en présence d'autres faits comparables.

Par inhalation de bacilles de Koch virulents, nous pouvons produire une infection expérimentale chez des cobayes neufs : les animaux mourront dans un temps variable, en présentant des lésions plus ou moins étendues.

Si au lieu de soumettre les cobayes à une seule inha-

lation, nous leur en faisons subir un certain nombre, dans un temps assez court (jusque 6 en 24 à 48 heures), ces sujets ne meurent pas plus rapidement que les cobayes soumis à une seule infection, mais les lésions provoquées sont beaucoup moins étendues : l'organisme s'est défendu et a éliminé une partie des bacilles de surinfection.

Si les inhalations au lieu d'être rapprochées, sont espacées les unes des autres de 8, 15 et même 30 jours, l'infection tuberculeuse a eu le temps de s'installer, les cobayes vont réagir par un véritable phénomène de Koch.

L'intolérance de l'individu va de plus en plus s'accroître, et au niveau du poumon vont se produire des lésions nécrotiques et des phénomènes cellulaires de plus en plus graves ; les lésions vont se caséifier rapidement, et des cavernes vont apparaître.

Ces faits expliquent la pathogénie des tuberculoses chroniques et de la phtisie pulmonaire : celle-ci se déclarant sur des sujets indemnes de tuberculose et fréquemment réinfectés, tandis que les tuberculoses chroniques ne se rencontrent que sur des sujets déjà infectés.

On a signalé ces phénomènes également dans la lymphangite épizootique (BOQUET et NÈGRE), dans la morve (NICOLLE). Ils ont été constatés à la suite de réinfections par des bacilles spécifiques virulents. On les observe également quand on introduit dans un organisme infecté par un certain bacille, une émulsion de bacilles tués : l'allergie n'étant pas une manifestation du pouvoir pathogène propre à chaque microbe, mais une réaction locale ou générale caractérisant un trouble organique.

En fait, on a constaté des réactions allergiques à la suite d'inoculation de tuberculine à des sujets tuberculeux, de malléine à des animaux morveux. Ces substances inoffensives pour des sujets sains, sont toxiques pour les animaux infectés. Cette toxicité se traduit alors par une réaction qui se manifeste de diverses façons :

- 1° Réaction locale au point d'inoculation.
- 2° Réaction focale au point d'infection première
- 3° Réaction générale : l'animal présente un affaiblissement organique et une élévation de température plus ou moins importante.

ROBERT KOCH utilisa le premier la tuberculine dans des buts thérapeutiques. Les résultats ne tardèrent pas à montrer le danger de son emploi : des réactions inflammatoires très violentes se manifestaient au niveau des lésions, et hâtaient l'évolution du processus au lieu de l'enrayer. Après les résultats désastreux obtenus par KOCH, la tuberculine était tombée dans l'oubli. Un vétérinaire allemand GUTTMANN montra que, si la tuberculine n'était pas un moyen thérapeutique, elle permettait cependant de déceler les animaux tuberculeux par les réactions spécifiques que son inoculation déclenchait chez le sujet malade.

En 1888 et 1891, HELMAN et KALNING montrèrent que l'on pouvait extraire du *Bacillus malléi* une substance capable de révéler des chevaux morveux, substance que par analogie avec la tuberculine, ils appelèrent malléine.

On a étudié dans d'autres maladies chroniques des manifestations allergiques semblables :

Avec la pullorine pour la pullorose, la johnine pour l'entérite paratuberculeuse des bovidés, etc...

Ces quelques exemples permettent de se faire une idée de ce que peut être une réaction allergique.

Nous allons étudier les rapports et différences de tels phénomènes avec le choc anaphylactique.

Rapports des phénomènes allergiques et anaphylactiques

Pour déterminer un choc anaphylactique, il est nécessaire d'introduire dans l'organisme une substance antigène, qui sensibilise l'animal, il faut une durée d'incubation minimum de sept jours, et au bout de cette période, la réinjection du même produit. Aussitôt cette deuxième inoculation, se produit le choc brutal et la désensibilisation de l'animal. D'autre part, l'état d'hypersensibilité produit par l'injection du premier antigène est transmissible d'un sujet à un autre ; c'est-à-dire que le sérum des sujets préparés, injecté à des animaux neufs, est susceptible de transmettre à ces derniers le même état d'hypersensibilité.

En résumé, le phénomène anaphylactique est spécifique, brutal, transmissible.

Si à côté d'une telle réaction, nous étudions le phénomène de Koch, nous constatons que certaines conditions sont nécessaires pour le déterminer :

1° Il faut l'introduction d'un antigène (bacille de Koch).

2° Il faut une période d'incubation minimum de quinze jours (période anté-allergique).

3° L'injection déchaînante détermine une réaction

lente, l'animal n'est pas désensibilisé, et le phénomène n'est pas transmissible.

4° La spécificité est moins rigoureuse : un cobaye infecté par du bacille de Koch réagit lors de l'injection de bacille paratuberculeux.

Le phénomène de KOCH, pris comme exemple type d'une manifestation allergique, montre de nombreux points de différence avec un choc anaphylactique.

Toutefois, en maintes circonstances, la réinjection de protéines bacillaires spécifiques démontre l'existence chez le cobaye tuberculeux d'une forme anaphylactique vraie avec des chocs mortels, lors d'inoculation intra-veineuse ou intrapéritonéale.

Comme l'écrivent BOQUET et NÈGRE :

« L'infection tuberculeuse engendre un véritable état d'anaphylaxie, comparable, dans une certaine mesure, à l'anaphylaxie sérique. »

L'hypersensibilité aux extraits microbiens, l'allergie décelée par la tuberculine, manifeste-t-elle un certain état d'anaphylaxie ?

On constate cependant que l'action de la tuberculine est différente de la manifestation anaphylactique : la tuberculine ne peut sensibiliser un organisme à sa propre action, la période d'incubation est très courte, trois jours dans la tuberculino-réaction.

Si on compare cette réaction au phénomène de KOCH :

La période ante-allergique est raccourcie, la réaction tuberculinique ne produit jamais des phénomènes de nécrose, d'ulcération, comme ceux que l'on constate lors de réinoculation de bacilles de KOCH virulents.

Une étude plus attentive permet d'observer que lors

de réactions dermiques à la tuberculine, la lésion locale est surtout d'ordre cellulaire.

Elle varie « depuis une simple papule jusqu'à des réactions hémorragiques ou nécrotiques massives assimilables au phénomène de KOCH » et « elle ne différerait pas, sauf par la lenteur et la durée de ses manifestations, des divers types d'hypersensibilité aux protéines animales ».

La tuberculine se comporterait vis-à-vis du tuberculeux, comme les protéines bacillaires elles-mêmes, mais d'une manière avortée, parce qu'elle n'est qu'un antigène dégradé partiel, issu de la désintégration du corps bacillaire, et l'on conçoit que les effets d'une telle substance soient incomplets, et plus lents que les réactions proprement anaphylactiques.

On peut, en ce qui concerne les rapports de l'allergie et de l'anaphylaxie dans la tuberculose, tenir le raisonnement suivant : le phénomène de KOCH ne serait qu'une modalité du processus anaphylactique, la réaction tuberculinique ne représentant qu'un phénomène de KOCH atténué, la manifestation allergique traduit une réaction anaphylactique incomplète, avortée.

L'anaphylaxie dans la tuberculose

Si à côté des phénomènes d'ordre purement biologique que l'on est susceptible d'observer, on s'attache en même temps à l'étude des éléments mêmes entrant en jeu dans les réactions, de leur nature chimique et du rapport existant entre ces éléments et les tissus

pathologiques dans l'obtention des phénomènes allergiques ou anaphylactiques, on saisit mieux peut-être les analogies et les différences existant entre ces deux phénomènes.

Il nous a donc semblé intéressant de grouper ici une partie du moins des recherches récentes entreprises dans ce sens, par les auteurs étrangers en particulier.

Suivant en cela la voie déjà tracée par BESREDKA et BROFENBREUER, ces auteurs ont abordé le problème d'une autre face et étudié dans leur intimité les phénomènes réactionnels simples et anaphylactiques chez des sujets tuberculeux, c'est-à-dire en état d'allergie.

DIENES en 1928, dans une série d'expériences portant sur des cobayes et des lapins tuberculisés puis éprouvés, soit par une nouvelle injection de bacilles tuberculeux, soit par des injections d'une dose minime de blanc d'œuf, par les voies sous-cutanées, intraveineuse et dans la lésion tuberculeuse même (ganglions de l'aine), note des différences appréciables entre les réactions des animaux tuberculeux et celles des animaux sains. Les premiers se sensibilisent en général plus facilement et se montrent plus aptes à la fabrication d'anticorps lors d'injection d'antigènes, d'autre part les réactions locales (intradermiques) sont exagérées mais *ralenties* chez les tuberculeux. DIENES observe d'ailleurs une exagération plus considérable encore des phénomènes lors d'inoculation de l'antigène *dans la lésion tuberculeuse elle-même*.

L'auteur en conclut que le tissu tuberculeux est par lui-même la propre cause des différences réactionnelles quantitatives et qualitatives observées entre les animaux tuberculeux et les animaux sains vis-à-vis des antigènes. D'une façon plus générale, les tissus patho-

logiques auraient un rôle prépondérant dans les réactions des malades vis-à-vis des antigènes.

Dans une autre série d'expériences, ce même auteur a pu obtenir la sensibilisation constante des cobayes tuberculeux en injectant l'antigène (blanc d'œuf) dans la lésion tuberculeuse. L'inoculation intradermique déchaînante de blanc d'œuf provoque une réaction ralentie de type tuberculinique. Cependant les résultats sont inconstants et dépendent du degré de l'infection tuberculeuse; pour que l'expérience réussisse il faut que l'animal soit encore dans un état de santé satisfaisant. D'ailleurs THOMSON puis FRIEDBERGER ont noté que l'anaphylaxie au cours de la tuberculose est très variable d'une série d'animaux à l'autre. On peut arriver à des résultats comparables en sensibilisant un sujet par inoculation d'antigène dans une lésion produite par des bacilles tuberculeux morts.

L'anaphylaxie chez les tuberculeux peut donc revêtir suivant les cas deux aspects, l'un caractérisé par une réaction de type nécrotique, qui se développe lentement (comparable à la réaction tuberculinique), l'autre offrant une réaction de type hémorragique rapide (proprement anaphylactique).

En collaboration avec SCHOENHEIT, DIENES, dans la suite, réussit à reproduire la sensibilisation provoquant une réaction type tuberculinique chez le cobaye avec des sérums de cheval, de mouton, de l'ovoglobuline et du blanc d'œuf. La technique utilisée prouve le rôle important joué par le tissu tuberculeux lui-même. Si en effet, avant l'injection préparante de blanc d'œuf dans le tissu tuberculeux on injecte dans ce tissu une émulsion de bacilles tuberculeux morts, on observe lors de l'injection déchaînante une réaction de type

nécrotique. Celle-ci est de courte durée et cède la place au bout de quelques jours à une réaction de type anaphylactique.

La sensibilisation sans injection préalable de bacilles tuberculeux morts est de moins longue durée. On est donc en présence de deux sensibilisations différentes se différenciant dans le temps. Les auteurs auraient trouvé quatre fractions protéiques des bacilles tuberculeux de valeur antigène différente, dont l'une en particulier donnerait toujours une sensibilisation type anaphylactique. La réaction *générale* de type tuberculinique n'a pu être obtenue dans ces expériences, elle dépendrait d'autres facteurs indépendants de ceux produisant la réaction locale.

En résumé, pour DIENES et SCHOENHEIT, la différence entre la sensibilisation type tuberculinique et type anaphylactique ne réside pas essentiellement dans la nature des antigènes mais seulement dans la différence de préparation de l'organisme. Ils supposent que le type tuberculinique est dû à une sensibilisation active des tissus périphériques sans présence d'anticorps libres, le type anaphylactique à une sensibilisation passive avec présence d'anticorps libres. Poursuivant ses travaux sur la question, DIENES provoque des réactions hémorragiques intradermiques et au niveau des foyers tuberculeux, dans le cours du « choc anaphylactique prolongé ».

Voici succinctement résumé le protocole de cette intéressante expérience. On injecte à des lapins par la voie intrapéritonéale, 10 à 20 milligrammes de bacilles tuberculeux peu virulents, puis, trois à huit jours après, par la même voie, de 0,1 à 1 milligramme de blanc d'œuf. L'épreuve déchaînante effectuée par voie intra-

dermique à l'aide de 0,1 milligramme de blanc d'œuf, est souvent positive et montre parfois une nécrose étendue. Une injection intrapéritonéale de 10 à 30 milligrammes de blanc d'œuf, 21 jours après l'injection préparante, entraîne la mort des sujets dans les quatre à douze heures. A l'autopsie on note un gros exsudat péritonéal, puis sous le péritoine et au niveau des lésions tuberculeuses des taches hémorragiques étendues, envahissant parfois tout le péritoine. Si la réaction est faible elle ressemble étrangement au schock tuberculinique présenté par un animal injecté autour d'une lésion tuberculeuse.

On peut noter dans le même temps des réactions hémorragiques ou nécrotiques au niveau des lésions cutanées ou au niveau des réactions intradermiques précédentes.

Tous ces faits confirment l'opinion propre de l'auteur, que l'on peut exprimer de la façon suivante :

L'introduction de l'antigène dans les tissus tuberculeux développe une sensibilisation plus active d'abord, puis pendant une première période une sensibilisation cutanée de type tuberculinique suivie par la sensibilisation anaphylactique, le choc anaphylactique prolongé et l'apparition d'anticorps.

La sensibilisation type tuberculinique serait de cette manière, en général, le premier stade de toute sensibilisation, seulement plus prononcé chez l'animal tuberculeux.

Chez l'animal normal : cinq à sept jours après l'injection préparante, les réactions s'approcheraient du type tuberculinique (persistance, apparition relativement tardive).

Il y aurait d'ailleurs des différences histologiques

entre le type tuberculinique et le type anaphylactique. Dans la réaction de type tuberculinique, il y aurait prédominance de mononucléaires, au contraire les polynucléaires seraient en plus grand nombre dans la réaction type anaphylactique.

Poursuivant leurs recherches sur le rôle de la lésion tuberculeuse dans la formation des anticorps et la sensibilisation, DIENES et SCHOENHEIT excitent des lésions après l'introduction des antigènes. Ils opèrent de préférence sur des lapins où les lésions sont en général bien localisées et ils font les constatations suivantes : La lésion ne subit pas d'irritation sensible par l'introduction de l'antigène et ne constitue pas le siège où se forment les anticorps. Elle doit donc simplement modifier l'antigène dont l'effet sur l'organisme devient exagéré et différent de l'effet habituel. Par ailleurs, lors d'inoculations d'antigènes tels que les globules rouges de mouton ou le blanc d'œuf, on constate que les anticorps apparaissent d'abord dans le sérum et que la lésion n'en contient pas beaucoup. La transmission passive de l'effet activant de la lésion (excitée par un extrait salin des lésions ou par le sérum des animaux préparés) ne réussit jamais, pas plus que la transmission passive de la sensibilisation tuberculinique par injection de l'exsudat péritonéal des animaux antérieurement inoculés par voie péritonéale avec de la tuberculine. Ces résultats sont contraires à ceux obtenus par JIMKINI, ZINSSER et LANGE qui auraient réussi cette transmission. Certaines conditions favorisent l'effet activant de la lésion tuberculeuse : une lésion locale étendue et un bon état général des sujets d'abord, ensuite une injection de bacilles vivants ou morts soit dans la lésion, soit dans le testicule ou le péritoine.

De cette série de recherches il ressort donc que le « tissu tuberculeux » en soi n'est pas absolument nécessaire à la sensibilisation.

Ces mêmes auteurs, en effet, ont pu obtenir une fois sur trois des réactions du type tuberculinique en créant une lésion vaccinale au niveau des testicules trois jours avant une injection intratesticulaire, préparante, de blanc d'œuf. Cependant les inflammations artificiellement provoquées par l'injection de terre d'infusoire, de tapioca, des acides oléique et stéarique, des lipoïdes antigènes des bacilles tuberculeux, de lipoïdes insolubles dans l'acétone, n'ont aucune influence sur la sensibilisation. Il est donc permis de penser en fin de compte que le bacille tuberculeux lui-même jouerait un rôle important, dû peut-être à un mécanisme entrevu par BAIL : sécrétion d'une substance par les parasites, qui agirait sur le système réticulo-endothélial. Or, ni l'ultrafiltrat tuberculinique de SEIBERT, ni différents autres extraits bacillaires n'ont d'action.

DIENES et SCHOENHEIT en concluent que ce serait la lésion histologique elle-même qui exercerait une influence.

Dans deux communications parues en 1931 dans *The Journal of Immunology*, DIENES continue à comparer chez les individus tuberculeux les sensibilisations de types tuberculinique ou anaphylactique produites par différents antigènes et note encore des faits intéressants relatifs aux rapports existant entre l'anaphylaxie et l'allergie.

Les animaux tuberculeux préparés avec l'ovalbumine réagissent à l'ovalbumine par une réaction de type tuberculinique. Cependant, les animaux tuberculeux sensibilisés au blanc d'œuf meurent souvent

après l'injection intrapéritonéale de blanc d'œuf dans un choc anaphylactique prolongé, caractéristique.

En général, trente à soixante minutes après l'injection déchaînante, on observe une chute de la température, de la somnolence, de la faiblesse générale. Parfois cependant la chute de température n'est que secondaire et suit une période plus ou moins longue d'hyperthermie légère. Au bout de six heures la température atteint de 30 à 34° et la mort survient encore plus tard dans le coma. On note aussi une hyperglycémie suivie d'une hypoglycémie. A l'autopsie on remarque un exsudat péritonéal abondant, parfois hémorragique. Si l'inoculation virulente a été faite par voie péritonéale il y a souvent des hémorragies abondantes au niveau des lésions ; souvent d'anciens tests dermiques deviennent hémorragiques, comme l'a déjà constaté SCHWARTZMANN. Les réactions sont en général moins sévères dans le choc tuberculinique que dans le choc simple par le blanc d'œuf. On peut observer aussi des réactions hémorragiques au niveau des lésions après l'injection intraveineuse de blanc d'œuf, d'ovalbumine cristallisée, d'ovoglobuline, de simple pollen ; on ne peut obtenir ces résultats avec le colibacille ou l'extrait de levure. Il est intéressant de remarquer que la tuberculine peut donner des chocs comparables à ceux que l'on provoque avec le blanc d'œuf mais il s'agit en général d'animaux infectés par des doses massives de virus et éprouvés après un temps suffisamment long. Cependant l'auteur a pu obtenir des chutes de température immédiates et la mort à brève échéance des animaux inoculés six semaines auparavant par voie péritonéale à l'aide de 15 à 20 milligr. de bacilles, lors d'injection intraveineuse de tubercu-

line. La différence entre les deux phénomènes est donc plutôt *quantitative*. La réaction de type tuberculinique et le choc anaphylactique (aigu ou prolongé) se développent indépendamment l'un de l'autre et correspondent vraisemblablement à des stades différents de la sensibilisation. La désensibilisation ne réussit que rarement; d'ailleurs quand elle réussit, le choc prolongé remplace le choc aigu; au contraire la transmission passive de la sensibilisation ne donne qu'un choc aigu.

Dans un travail suivant, le même auteur, dans une série d'expériences effectuées sur des animaux tuberculeux, étudie comparativement, au point de vue des réactions qu'elles peuvent provoquer, les différentes protéides du blanc d'œuf: ovalbumine cristallisée, ovoglobuline et ovomucoïde. Selon lui, en effet, les deux types d'hypersensibilité (tuberculinique et anaphylactique) seraient déterminés par des antigènes différents. Alors que les polyholosides seraient à la base des réactions type tuberculinique, les protéides au contraire détermineraient le type anaphylactique. Mais cependant ces protéides purs arrivent à produire la sensibilisation type tuberculinique. C'est le cas de l'ovalbumine et de l'ovoglobuline purifiées. L'auteur inoculant ces protéides purs dans les lésions tuberculeuses de cobayes préparés, a vu qu'ils possédaient cependant des aptitudes différentes. Alors que l'ovalbumine détermine de préférence l'anaphylaxie locale, l'ovoglobuline détermine plus facilement le type réactionnel tuberculinique.

Et confirmant ses précédentes hypothèses, l'auteur conclut que la réaction type tuberculinique serait le stade précoce du développement de la sensibilité, la

réaction de type anaphylactique le suivrait, mais des antigènes très énergiques pourraient donner immédiatement une réaction de type tuberculinique qui persisterait alors.

Dans le but d'étudier l'influence des tissus dans les réactions d'immunité et de sensibilité, MINAMI a réalisé toute une série d'expériences de blocage et d'excitation du système réticulo-endothélial à l'aide d'agents variés et observé les réactions tuberculiniques parallèlement chez les animaux éprouvés et chez les témoins. Le blocage du S. R. E. par l'argent colloïdal à 0,40 % et par l'encre de Chine n'exerce pas d'influence sur la réaction tuberculinique ni sur les réactions d'agglutination et de fixation. On peut noter cependant au début de l'injection une phase d'excitation pendant laquelle les réactions sont plus fortes et les titres du sérum en agglutinines et sensibilisatrices plus élevés. Si l'on emploie le benzol comme agent de blocage, l'intoxication provoquée empêche partiellement la sensibilité allergique.

En excitant le S. R. E. par hypercholestérolémie, MINAMI a augmenté le développement et l'intensité de l'hypersensibilité tuberculinique. Il obtint les mêmes résultats avec des sels métalliques, ceux-ci sont phagocytés par les cellules du S. R. E., exaltent ses fonctions, et par là-même l'hypersensibilité des sujets.

Dans le même ordre d'idées, PAGEL et GARCIA FRIAS ont, en 1929, mis en évidence des faits intéressants. Le blocage par l'encre de Chine des éléments histologiques des foyers tuberculeux (cellules bordantes) n'influe pas sur l'évolution de la tuberculose ni sur la réaction générale tuberculinique. Le même blocage chez l'animal normal a suffi pour empêcher le choc

anaphylactique, comme le blocage local empêche la sensibilité locale chez le tuberculeux (réaction de RÖMER, absence de phénomène de KOCH). MINAMI et FREUND ont cependant obtenu d'autres résultats. Quoiqu'il en soit, à la suite de SELIGMAN, les auteurs poursuivent l'étude de l'anaphylaxie dans la tuberculose. L'infection a une influence nette sur la production du phénomène.

C'est ainsi par exemple que l'anaphylaxie papainique ne réussit que très mal ou pas du tout chez le sujet tuberculeux. En ce qui concerne les protéïdes et plus particulièrement le sérum de différentes espèces, ceux-ci sont doués, à forte dose, d'une toxicité primaire élevée et amènent un choc typique chez les tuberculeux. La réinjection d'une quantité inférieure du même sérum ne provoque plus aucun trouble. Ces faits sont d'ailleurs en concordance avec la loi de MAGNUS sur la diminution de spécificité des anticorps à la suite d'injections massives et répétées d'antigènes.

D'une façon générale, la tuberculose empêche l'anaphylaxie; au début on obtient des réactions atypiques comme la congestion pulmonaire et la congestion des surrénales. Une expérience prouve d'ailleurs que l'inhibition du phénomène est conditionnée par les lésions histologiques et anatomiques du sujet plus que par son état d'allergie. Si l'on inocule des bacilles tuberculeux à un animal, quatorze jours seulement après une injection sensibilisante, on assiste à la disparition du choc anaphylactique vingt à vingt-quatre jours après l'inoculation virulente. D'ailleurs l'injection intrapéritonéale ou intraveineuse de pulpe d'organes tuberculeux, quatre jours avant l'injection déchaînante, empêche la production du choc anaphylactique. Cette action inhi-

bitrice est peut-être due à la présence de peptone ; en tous cas elle est indépendante de la quantité des lésions anatomiques et conditionnée principalement par « l'état pathologique », peut-être par l'activité excessive du mésenchyme et des cellules bordantes, activité provoquée par l'infection tuberculeuse.

Nombreux sont les auteurs qui abordant le problème d'un autre point de vue, on tenté de découvrir le principe actif de la tuberculine, et plus particulièrement d'étudier la valeur antigène de ses constituants. LEWIS et SEIBERT entre autres ont fait d'intéressantes recherches sur les protides extraits de filtrats de cultures de bacilles acido-résistants. Ils utilisent des protides obtenues par ultrafiltration à partir de bacilles cultivés sur milieu « Long » pendant six à huit semaines. La toxicité primaire de ces protéides pour les animaux sains n'apparaît qu'à des doses supérieures à 20 milligrammes et les troubles qui apparaissent au bout de vingt-quatre heures ne sont pas alors d'ordre anaphylactique. Les recherches ont porté sur les bacilles tuberculeux, humain, bovin, aviaire et le bacille de la fléole. Contrairement à l'opinion de ZINSSER, les auteurs ont vu que les protéides bactériennes étaient douées d'un puissant pouvoir anaphylactogène chez l'animal sain. Les protéides obtenues par ZINSSER étaient vraisemblablement dénaturées. En effet ce sont des antigènes très puissants provoquant le choc anaphylactique, des contractions utérines et du spasme bronchique. Dix à quinze milligrammes de protéides suffisent pour déclencher le choc chez des sujets préparés à l'aide de 0,1 à 15 milligrammes de ces protéides ; la sensibilisation paraît augmenter avec la quantité de protéides préparantes.

Elles donnent chez le cobaye un taux de précipitine très élevé (jusqu'à 1/10.000.000 d'après SEIBERT).

On observe également des chocs chez les sujets tuberculeux. Des cobayes tuberculisés avec 2 ou 2,5 milligrammes de bacilles tuberculeux humains éprouvés deux à trois semaines après par l'injection intraveineuse de 10 milligrammes de protéides tuberculiniques répondent par la réaction bronchospasmodique de KOESSLER et LEWIS et la réaction de SCHULZ-DALE. Les réactions sont plus franches chez les tuberculeux au bout de quatre à six semaines.

La sensibilisation croisée réussit entre les différentes races de bacilles tuberculeux, mais pas avec le bacille de la fiéole. La désensibilisation croisée ne réussit pas. On peut reproduire l'anaphylaxie passive, mais moins facilement qu'avec des sérums de lapin de même titre vis-à-vis d'autres antigènes. Le sérum des tuberculeux possède parfois un titre très élevé en anticorps, mais ne transmet pas la sensibilisation passive.

Avec ces expériences apparaît l'importance de l'antigène dans les phénomènes observés, en dehors de l'influence du terrain déjà étudié. Si l'on peut reproduire les phénomènes anaphylactiques chez les sujets sains à l'aide des protéides tuberculiniques et des phénomènes du même ordre mais moins accentués chez les sujets tuberculeux avec les mêmes éléments, on peut se demander, maintenant, si des réactions locales d'ordre « allergique » sont susceptibles d'apparaître chez des sujets sains préparés avec ces antigènes.

Les auteurs sont d'accord en général pour admettre que la sensibilisation cutanée à une réaction de type tuberculinique est conditionnée par la présence d'une lésion anatomique causée par des bacilles tuberculeux.

Cependant, PÉTROFF, LONG, VONWALD et DONALDSON obtiennent la sensibilisation par inoculation de bacilles morts ; BALDWIN et ZINSSER l'obtiennent aussi par différents extraits bacillaires. Toutefois, ZINSSER écrit : « Les méthodes de préparation à l'aide de substances protéiques provenant de cultures de bacilles qui sensibilisent les cobayes à des réactions anaphylactiques ne les sensibilisent pas à des réactions de type tuberculinique. Une semblable sensibilisation n'est obtenue facilement qu'en infectant l'animal avec des organismes vivants.

D'autres auteurs : KRAUSE et WILLIS, LONG et SAYFAHRT, DIENES et SCHOENHEIT, BOHART soutiennent également cette conception.

Récemment, SEIBERT a réalisé l'expérience suivante : Il injecte à des cobayes, deux fois par semaine, 10 à 15 milligrammes de protéides tuberculiniques. Après cette préparation, il obtient, lors de réinjection intradermique de ces protéides, des réactions de type tuberculinique, nécrotique.

Il paraît difficile de tirer de l'ensemble de tous ces faits une conclusion ferme en ce qui concerne les rapports entre les phénomènes anaphylactiques et l'allergie. Ces recherches, cependant, sont riches en enseignement et il ne nous semble toutefois pas impossible d'en dégager quelques points susceptibles de nous éclairer sur la nature intime des phénomènes observés.

Il n'est pas douteux que l'on se trouve d'abord en présence de *deux types* de réaction distincts. L'un, anaphylactique caractérisé par une réaction précoce, voire même immédiate et le plus souvent hémorragique ; l'autre allergique ou de type tuberculinique,

caractérisé par une réaction retardée, nécrotique le plus souvent.

Ce premier point établi, il y a peut-être lieu d'un autre côté de tenir compte de la *substance réactionnelle*. Pour certains auteurs, les protéïdes (et les protéïdes tuberculiniques en particulier) produiraient en général des réactions d'anaphylaxie; d'autres substances, au contraire, et parmi elles les polyholosides, donneraient des réactions de type tuberculinique.

Ces premières étant admises, il est facile de comprendre que l'un ou l'autre type de réaction sera susceptible d'apparaître à la faveur d'inoculations de l'une ou de l'autre substance réactionnelle, suivant l'état ou la préparation du *terrain*, des *organes* au moment des inoculations.

Les différents résultats expérimentaux passés en revue tendent à nous faire admettre plus plausible cette hypothèse. Un exemple, puisé en dehors des phénomènes tuberculeux, confirme d'ailleurs cette opinion. Les polyholosides du pneumocoque inoculés chez des animaux préparés par ces mêmes substances provoquent des chocs anaphylactiques (TOMESIK, LANDCEFIELD, AVERY).

Mais ces mêmes antigènes provoquent vraisemblablement des phénomènes d'allergie chez les individus spontanément malades (ZINSSER).

Anaphylaxie et allergie représentent donc vraisemblablement des manifestations bien différenciées, sans doute d'un même phénomène, mais comparables et dont les variantes dépendent essentiellement du terrain (individu sain, individu malade) et pour une partie également peut-être des antigènes.

CHAPITRE II

Recherches personnelles

Il résulte de ce qui précède que les sujets expérimentalement infectés par le bacille tuberculeux présentent des manifestations réactionnelles différentes de celles des individus sains.

Les manifestaions d'hypersensibilité sont en général moins marquées.

Ces observations expérimentales ne concordent pas avec celles de la clinique, où, comme nous le faisons remarquer au début, on note en général une plus grande sensibilité des tuberculeux vis-à-vis de ces substances avec des manifestations à rapprocher du type anaphylactique, pas plus qu'avec les observations plus anciennes de BESREDKA et BROFENBREUER.

Nous avons donc essayé de rechercher si le cobaye expérimentalement infecté par le bacille tuberculeux manifesterait de la résistance ou, au contraire, de l'hypersensibilité vis-à-vis de certaines substances chimiques, si tant est que l'on puisse lier ces accidents observés en clinique avec d'autres substances que le sérum à des phénomènes anaphylactiques.

Choix de l'animal - Choix de la substance

Nous avons choisi le cobaye pour notre étude, car cet animal de laboratoire par excellence prend rarement la tuberculose dans les conditions naturelles. Le chien, le chat ne pouvaient permettre une étude stable : la tuberculine qui permet de déceler l'infection tuberculeuse ne permet pas d'en connaître le degré ; et au cours de nos expériences, il pouvait se produire des différences importantes quant à l'action des produits employés. Et nous devons admettre également que, dans quelques cas, des animaux témoins que nous croirions indemnes de tuberculose pouvaient être infectés et, par suite, ç'eût été là encore une cause d'erreur.

Nous avons utilisé de préférence des substances anesthésiques, leur action se contrôlant d'une façon plus nette. Un animal, sous l'action du chloroforme, de l'éther ou de tout autre produit anesthésique, commence par s'endormir avant de succomber.

Et nous pourrions ainsi constater plus facilement le degré et la rapidité de l'action de la substance.

Si notre choix a porté sur les produits suivants : chloroforme, éther, chlorhydrate de cocaïne et de morphine, ce fut surtout parce que ce sont des substances anesthésiques des mieux connues actuellement.

Et leur emploi par la voie sous-cutanée peut se justifier.

Le chloroforme et l'éther peuvent s'employer par la méthode inhalatoire ou par la voie hypodermique. Mais les causes d'erreurs en employant la première méthode sont plus grandes.

En effet, le sujet peut succomber à des syncopes cardiaques ou respiratoires lors des premières inspirations du mélange anesthésique.

Nous avons affaire à des cobayes tuberculeux. Le B. K. peut se localiser plus particulièrement au poumon et, dans ce cas, il se peut que l'inhalation d'un anesthésique par un poumon malade agisse d'une façon plus ou moins variable et difficilement contrôlable. Deux cobayes en même temps pourront donc présenter par suite des différences importantes dans leurs réactions vis-à-vis de la substance employée.

Au cours de nos expériences, nous utilisons deux catégories de cobayes.

Les uns témoins, non tuberculisés et qui permettront de noter les réactions de l'animal sain.

Les autres tuberculeux.

Ces derniers avec du bacille tuberculeux, souche Vallée, en injection sous-cutanée dans l'aîne. Nous commençons à les utiliser lorsque l'ulcère tuberculeux et aussi l'induration des ganglions se sont produits, et suffisamment à temps pour pouvoir poursuivre nos expériences dans une période suffisamment longue.

1^{re} EXPERIENCE

ACTION DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE

L'action de la morphine et de ses sels est extrêmement variable.

KAUFMANN note cette différence dans l'action de la morphine.

« Après l'absorption de la morphine ou de ses sels, on voit que l'action principale n'est pas la même chez toutes les espèces animales.

Chez le chien, le lapin, le cobaye, la morphine est nettement hypnotique et soporifique.

Chez le cheval, l'âne, le bœuf, le chat, le mouton et la chèvre, la morphine agit comme excitant et non comme hypnotique. »

Nous allons employer de la morphine à la dilution de 2 g. pour 100.

1^{re} EXPÉRIENCE. — Le 18 avril 1932, nous tuberculisons une dizaine de cobayes. Le 2 mai, le ganglion inguinal a réagi chez tous ces animaux et l'ulcère tuberculeux s'est formé.

Nous allons commencer nos injections.

Et nous menons parallèlement les injections sur un cobaye tuberculeux (1) et sur un cobaye sain (A 1) choisis de poids sensiblement égaux (poids entre 400 et 450 gr.).

Nous inoculons chaque fois 2/10 de cc. de chlorhydrate de morphine, soit 0 gr. 4 de ce sel. Les injections ont lieu les 2, 9, 16, 24 mai pour les cobayes tuberculeux.

Le cobaye sain n'a subi que les 3 premières injections, il est mort le 19 mai.

2^e EXPÉRIENCE. — Nous entreprenons une 2^e expérience le 14-11-32 en tuberculisant une nouvelle série de cobayes. Le 2 décembre, soit 15 jours après la tuberculisation de nos cobayes, nous entreprenons nos injections de morphine. Le 2-12, nous injectons à deux cobayes (2 et A 2), du poids de 600 gr. environ, 2/10 de ce chlorhydrate de morphine.

Le 7-12, les 2 cobayes tuberculeux et sains sont morts.

On ne peut tenir compte de cette expérience : les cobayes étant plus lourds que les précédents et la mort survenant d'une façon très rapide. Il est probable que cette mort rapide est due à une maladie épidémique qui sévisait en ce moment au laboratoire.

3° EXPÉRIENCE. — Les cobayes d'expérience sont choisis aux environs de 450 gr. et sont tuberculisés le 15 mai.

Cette fois, nous inoculons des doses croissantes de chlorhydrate de morphine.

1° Les cobayes N° 3 et A 3 reçoivent respectivement :

Le 12 juin 1933 0 cc. 5 chlorhydrate de morphine

Le 16 » » 0 cc. 6 » »

Le 21 » » 1 cc. » »

Le cobaye n° 3 meurt le 26 juin, tandis que A 3 survit.

2° Les cobayes N°s 4 et A 4 reçoivent respectivement :

Le 12 juin 0 cc. 2

Le 16 » 0 cc. 3

Le 21 » 0 cc. 6

Et les deux cobayes survivent l'un et l'autre.

EXPERIENCE I INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE CHLORHYDRATE DE MORPHINE

DATE DE L'INOCULATION	QUANTITÉ INOCULÉE	COBAYES TUBERCULEUX	DATE DE LA MORT	COBAYES SAINS	DATE DE LA MORT
2 mai 1932 9 mai 1932 16 mai 1933 24 mai 1933	2/10 cc. 2/10 cc. 2/10 cc. 2/10 cc.	N° 1 Tuberculisé le 18 avril 1932 430 gr.	26 mai 1932	A1 400 gr.	19 mai 1932
2 décembre 1932	2/10 cc.	N° 2 Tuberculisé le 14 novembre 1932 650 gr.	7 décembre 1932	A2 600 gr.	7 décembre 1932
12 juin 1933 16 juin 1933 21 juin 1933	0 cc. 5 0 cc. 6 1 cc.	N° 3 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	26 juin 1933	A3 425 gr.	Survie
12 juin 1933 16 juin 1933 21 juin 1933	0 cc. 2 0 cc. 3 0 cc. 6	N° 4 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	Survie	A4 430 gr.	Survie

2° EXPERIENCE

ACTION DE L'ÉTHÉR

Nos expériences ont été menées de front; en même temps, nous étudions l'action des quatre substances déjà indiquées.

Nous retrouvons donc les mêmes séries d'expérience avec chaque produit.

1^{re} EXPÉRIENCE. — Les cobayes ont été tuberculisés le 18 avril.

Nous employons encore 2 cobayes du poids de 430 gr. environ, 1 tuberculeux et 1 témoin B 1 non infecté.

Nous inoculons chaque fois 2/10 de cc. d'éther.

Les injections ont lieu le 2, 9, 16 mai pour le cobaye témoin qui meurt le 17 mai, tandis que le cobaye tuberculeux résiste jusqu'au 24 mai et il succombe après une 4^e injection le 24 mai.

2° EXPÉRIENCE. — Le cobaye N° 2 a été tuberculisé le 14-11-32.

Les injections d'éther commencent le 2-12-32, soit quinze jours après la tuberculisation. Les poids respectifs du cobaye témoin B 2 et du cobaye N° 2 est d'environ 700 gr.

Le cobaye témoin meurt le 4-12-32.

Le cobaye tuberculeux meurt le 7-12-32.

Mais nous devons noter, au cours de cette 2° expérience ce que nous avons déjà remarqué lors de la relation de nos expériences avec le chlorhydrate de morphine. Il est très probable que cette 2° expérience a été faussée pour les raisons déjà citées.

3° EXPÉRIENCE. — Nous employons des cobayes tuberculisés le 15 mai 1933.

1° Les deux cobayes tuberculisés et les deux cobayes sains sont employés.

Les cobayes N° 3, N° 4, B 3, B 4 reçoivent, le 1^{er} juin 1933, chacun 4/10 cc. d'éther.

Les 3 cobayes N° 3, B 3, B 4 survivent, seul le cobaye N° 4 meurt le 4 juin.

Ce dernier, quelques instants après avoir reçu son injection, a marqué de la somnolence, on le plaçait dans des positions différentes sans qu'il réagisse, puis cette somnolence a paru s'apaiser; mais le cobaye a présenté alors de la paralysie du train postérieur; il rampait, s'aidant uniquement de son train avant. Cet accident ne pouvait être attribué qu'à l'injection d'éther, surtout que les autres cobayes n° 3, B 3, B 4 ont marqué une certaine somnolence, plus intense sur le cobaye B 4. Mais tous les 3 ont repris assez vite leur équilibre.

Expérience : les cobayes n° 5 et B 5 reçoivent chacun :

Le 12 juin 1933 2/10 cc. d'éther

Le 16 » » 3/10 cc. »

Le 21 » » 6/10 cc. »

Nous avons voulu voir comment réagiraient ces 2 cobayes en recevant les doses croissantes d'éther.

Les 2 cobayes ont survécu tous deux.

EXPERIENCE II

INJECTION SOUS-CUTANÉE D'ETHER

DATE DE L'INOCULATION	QUANTITÉ INOCULÉE	COBAYES TUBERCULEUX	DATE DE LA MORT	COBAYES SAINS	DATE DE LA MORT
2 mai 1932 9 mai 1932 16 mai 1932 24 mai 1932	2/10 cc. 2/10 cc. 2/10 cc. 2/10 cc.	N° 1 Tuberculisé le 18 avril 1932 430 gr.	25 mai 1932	B1 430 gr.	17 mai 1932
2 décembre 1932	2/10 cc.	N° 2 Tuberculisé le 14 novembre 1932 700 gr.	7 décembre 1932	B2 650 gr.	4 décembre 1932
1er juin 1933	4/10 cc.	N° 3 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	Survie	B3 450 gr.	Survie
1er juin 1933	4/10 cc.	N° 4 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	4 juin 1933	B4 450 gr.	Survie
12 juin 1933 16 juin 1933 21 juin 1933	2/10 cc. 3/10 cc. 6/10 cc.	N° 5 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	Survie	B5 450 gr.	Survie

3° EXPERIENCE

ACTION DU CHLOROFORME

Nous utiliserons du chloroforme pur anesthésique.

Les doses employées doivent être très petites : dans l'injection hypodermique, la dose de chloroforme est totalement absorbée par l'organisme.

1^{re} EXPÉRIENCE. — Le cobaye tuberculeux a été tuberculisé le 18 avril 1932. On choisit deux cobayes :

Le N° 1, tuberculeux, du poids de 750 gr.

Le N° C 1, témoin.

Les deux animaux inoculés tous deux avec 2/10 de cc. de CHCl_3 , le 2 mai 1932, meurent le 3 mai 1932.

2° EXPÉRIENCE. — Le cobaye N° 2, du poids de 800 gr., a été tuberculisé le 14-11-1932.

Le 2-12-1932, nous inoculons les cobayes N° 2 et C 2 (témoin du poids de 620 gr.) de 2/10 cc. de chloroforme. Les deux animaux s'assoupissent et on les trouvent morts le 3 décembre.

3° EXPÉRIENCE. — Les cobayes tuberculeux utilisés ont été tuberculisés le 15 mai 1933.

1° Le 1^{er} juin 1933, nous inoculons 3 tuberculeux, les N°s 3, 4, 5, d'un poids variant entre 450 et 500 gr.

et 2 témoins, C 3 et C 4, d'un poids respectif de 550 et 500 gr.

Nous constatons :

N° 3. — Aucune réaction après l'injection, sauf un peu de somnolence. L'animal meurt le 2 juin. — N° 4. La réaction se traduit par un choc violent. L'animal présente des convulsions, des signes d'excitation intense.

Les crises convulsives se calment et l'animal s'endort.
Il meurt le 2 juin.

N° 5. — L'animal meurt immédiatement, sans symptômes spéciaux.

Les animaux témoins réagissent différemment.

Le C 3 meurt le 8 juin.

Le C 4 survit.

2° Le 12 juin 1933.

On inocule 2 cobayes : les N° 6 et C 6 avec 2/10 cc. de chloroforme.

Les deux animaux meurent le 13 juin.

EXPERIENCE III INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE CHLOROFORME

DATE DE L'INOCULATION	QUANTITÉ INOCULÉE	COBAYES TUBERCULEUX	DATE DE LA MORT	COBAYES SAINS	DATE DE LA MORT
2 mai 1932	2/10 cc.	N° 1 Tuberculisé le 18 avril 1932 750 gr.	5 mai 1932	C1 700 gr.	3 mai 1932
2 décembre 1932	2/10 cc.	N° 2 Tuberculisé le 14 novembre 1932 800 gr.	4 décembre 1932	C2 620 gr.	4 décembre 1932
1 ^{er} juin 1933	3/10 cc.	N° 3 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	2 juin 1933	C3 550 gr.	8 juin 1933
1 ^{er} juin 1933	3/10 cc.	N° 4 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	2 juin 1933	C4 500 gr.	Survie
1 ^{er} juin 1933	3/10 cc.	N° 5 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	1 ^{er} juin 1933	C5 520 gr.	2 juin 1933
12 juin 1933	2/10 cc.	N° 6 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	13 juin 1933	C6 500 gr.	13 juin 1933

4^e EXPERIENCE

ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAÏNE

Nous employons au cours de nos expériences une solution de cocaïne à 2 gr. %.

1^{re} EXPERIENCE. — Cobayes tuberculisés le 18 avril 1932. Les cobayes N° 1 (tuberculeux) et D 1 reçoivent chacun, le :

2 mai	2/10 cc.	de chlorhydrate de cocaïne,	soit 4 mgr.
9 »	»	»	»
16 »	»	»	»
24 »	»	»	»

Le cobaye témoin D 1 est mort le 19 mai, le cobaye tuberculeux 1 a résisté et a subi une 4^e injection le 24 mai, il est mort le 25 mai.

Nous avons dû employer des cobayes d'un poids assez différent (le cobaye tuberculeux pesant 550 gr. et le cobaye témoin ne pesant que 430 gr.

2^e EXPÉRIENCE. — La tuberculisation a été faite le 14-11-32.

Nous inoculons aux cobayes n° 2 (tuberculeux) et B 2, 2/10 de cc. de cocaïne; les cobayes subissent, sans réaction ni trouble, cette dose.

Elle n'est pas répétée.

3^e EXPÉRIENCE. — Nous voulons essayer d'employer cette fois des doses beaucoup plus voisine de la dose léthale.

« D'après FISCHER, la dose mortelle de chlorhydrate de cocaïne pour tuer le cobaye par injection sous-cutanée est de 45 mgr. par kilo. Les doses mortelles pour un animal de taille moyenne sont pour un cobaye de 0 k. 6 : 0 gr. 027. »

Comme la solution de chlorhydrate de cocaïne employée est à 2 gr. pour 100, ce qui équivaut à 2 centigr. par cc.

Nous pouvons estimer qu'avec les doses de 1 cc., nous sommes près de la dose mortelle.

Nous injectons 1 cc. de la solution à cinq cobayes : trois sont tuberculeux, les n^{os} 3, 4, 5, et deux sont témoins, D3, D4. Ces cobayes ont tous un poids à peu près égal, entre 450 et 500 gr. Les cobayes 3, 4 et 5 ont été tuberculisés le 15 mai 1933.

Nos inoculations de chlorhydrate de cocaïne ont eu lieu le 1^{er} juin 1933.

N^o 3 : Le cobaye présente aussitôt l'injection, de très grands phénomènes d'excitation : l'animal roule sur le dos, se débat. Il paraît y avoir hyperesthésie.

L'animal meurt en quelques minutes.

N^o 4 : Ne semble pas troublé par l'injection. Il est peut-être un peu plus nerveux.

N^o 5 : Nous constatons une forte excitation. L'animal se débat, traîne la patte du côté de l'injection de cocaïne.

Nous le retrouvons mort le 2 juin 1933.

Ces animaux ont donc réagi de façon variable à l'injection, dans un degré croissant : 4, 5, 3.

Quant aux témoins D3, D4, ils n'ont montré aucun trouble.

Nous allons, dans une autre expérience, tenter de voir comment les animaux réagiront à des doses croissantes jusqu'à la dose mortelle.

Les cobayes n^o 6 et D6 reçoivent chacun :

Le 12 juin, 0 cc. 2 de la solution, soit 4 milligr.

Le 16 juin, 0 cc. 5 de la solution, soit 1 centigr.

Le 21 juin, 1 cc. de la solution, soit 2 centigr.

Le cobaye tuberculeux n^o 6 meurt le 22 juin, tandis que le témoin survit.

EXPERIENCE IV

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE CHLORHYDRATE DE COCAINE

DATE DE L'INOCULATION	QUANTITÉ INOCULÉE	COBAYES TUBERCULEUX	DATE DE LA MORT	COBAYES SAINS	DATE DE LA MORT
2 mai 1932 9 mai 1932 16 mai 1932 24 mai 1932	2/10 cc. 2/10 cc. 2/10 cc. 2/10 cc.	N° 1 Tuberculisé le 18 avril 1932 550 gr.	25 mai 1932	D1 430 gr.	19 mai 1932
2 décembre 1932	2/10 cc.	N° 2 Tuberculisé le 14 novembre 1932 650 gr.	Survie	D2 430 gr.	Survie
1 ^{er} juin 1933	1 cc.	N° 3 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	Mort immédiate	D3 450 gr.	Survie
1 ^{er} juin 1933	1 cc.	N° 4 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	Survie	D4 450 gr.	Survie
1 ^{er} juin 1933	1 cc.	N° 5 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	2 juin 1933	D5 450 gr.	Survie
12 juin 1933 16 juin 1933 21 juin 1933	0 cc. 2 0 cc. 5 1 cc.	N° 6 Tuberculisé le 15 mai 1933 450 gr.	22 juin 1933	D6 450 gr.	Survie

CHAPITRE III

Discussion et interprétation des résultats

Essayons de dégager ici de nos expériences jusqu'à quel point l'état tuberculeux intervient dans les réactions vis-à-vis des substances chimiques anesthésiques.

1° Le chlorhydrate de morphine nous a donné des résultats variés : le cobaye N° 1 (tuberculeux) est plus résistant que le N° B1, par contre le sujet N° 3 meurt, tandis que le N° B3 survit.

Les autres cobayes neufs et tuberculeux se montrent également résistants. Or, l'action du chlorhydrate de morphine est très variable suivant l'espèce, suivant les sujets, les différences entre les résultats obtenus ne relèvent que d'une sensibilité variable du sujet d'expérience, tuberculeux ou témoin.

2° A la suite d'injections d'éther, nous avons constaté que, en général, les cobayes tuberculeux sont plus résistants que les autres sujets.

3° L'action du chloroforme s'est montrée brutale, nos animaux d'expérience ont succombé presque invariablement et dans un délai très court, à la suite d'inoculation de doses faibles.

Peut-être pouvons-nous conclure à une sensibilité plus grande des sujets tuberculeux : on a toujours constaté leur mort avant celle du cobaye témoin, sur-

tout avec les sujets 3, 4, 5, qui présentent une sensibilité plus grande que les N° C3 et C4.

4° Le chlorhydrate de cocaïne nous a fourni les résultats les plus intéressants :

Les cobayes N° 3 et N° 5 (tuberculeux) ont présenté les manifestaions d'un choc très violent.

Le sujet N° 3, aussitôt l'injection, présente des symptômes d'excitation, l'animal tombe sur le flanc, se débat, se roule sur le dos ; il présente une hyperesthésie cutanée marquée. La mort survient dans un temps très court.

Cet accident est semblable à celui produit par l'injection d'un antigène déchaînant sur un sujet sensibilisé par cet antigène.

Le sujet N° 5, après l'inoculation, présente une période de forte excitation.

Il est à noter que l'injection faite au niveau de l'aîne a déterminé une paralysie du membre correspondant. La mort est survenue le lendemain. La réaction est moins brutale que la précédente, elle témoigne cependant de la plus grande sensibilité du sujet tuberculeux, qui présente des réactions très violentes, tandis que les témoins sains se montrent parfaitement résistants.

Les résultats sont donc variés :

Une seule substance, le chlorhydrate de cocaïne, a déterminé des phénomènes nettement différents selon qu'elle était inoculée à des animaux sains ou tuberculeux : ces derniers montrant une sensibilité plus grande à l'action du produit, allant jusqu'à la production de chocs très violents.

On a pu observer également une plus grande intensité dans l'action du chloroforme sur les cobayes tuber-

culeux, la différence est peu sensible, mais elle existe.

Nous avons pu également constater des différences individuelles ; c'est ainsi qu'à la suite de l'injection de 1 cc. de la solution de chlorhydrate de cocaïne, nous avons pu voir que les sujets N° 3 et N° 5 ne résistaient pas et mouraient rapidement, tandis que le N° 4 survivait.

De même, après l'injection de 3/10 de cc. de chloroforme, les sujets N° 3 et 4 résistaient, tandis que le N° 5 meurt immédiatement.

En ce qui concerne les injections d'éther et de chlorhydrate de morphine, elles sont supportées de façon à peu près identique par les tuberculeux et les témoins.

Les premiers manifestent une résistance légèrement accentuée vis-à-vis de l'éther.

Si l'on considère qu'il s'agit malgré tout d'individus tuberculeux dégradés, en état de déchéance physique, il semble que l'on assiste ici, sans conteste, et aussi semblables que soient les résultats obtenus dans les deux groupes d'animaux, à une véritable manifestation de résistance accrue chez les tuberculeux.

Ces résultats nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

Conclusions

I. — Les sujets expérimentalement infectés par le bacille de Koch présentent des manifestations réactionnelles différentes de celles des individus sains.

Les manifestations d'hypersensibilité lors de réinoculation de substance antigène dans un tel organisme sont moins accentuées et retardées.

II. — Lors d'introduction de substances chimiques anesthésiques dans des organismes tuberculeux les manifestations réactionnelles sont différentes suivant les substances :

On constate :

1° Une sensibilité plus grande des individus tuberculeux lors d'inoculations de chloroforme et surtout de chlorhydrate de cocaïne.

2° Les réactions sont à peu près identiques et dénotent par conséquent une certaine résistance des tuberculeux si l'on emploie le chlorhydrate de morphine ou d'éther.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT,
FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- AVERY et TILLET. — *Journal of experimental Medicine*, 49.251 (1929).
- BALDWIN. — *Journal of Medical Research*, 22.189 (1910).
- BESREDKA (A.) et BROFENBREUER (J.). — *Bulletin Institut Pasteur*, 9-1002 (1911).
- BOHART. — *American Review of Tuberculosis*, 21.383 (1930).
- BOQUET et NÈGRE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1919, XXXIII, 678.
- *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, XL, 11.
- DIENES. — *Journal of Immunology*, 15, 141 (1928).
- *The Journal of Immunology*, 15, 153 (1928).
- *Processings of the Society for experimental biology and medicine*, 28, 75 (1930).
- *Processings of the Society for experimental biology and medicine*, 27, 690 (1930).
- *The Journal of Immunology*, 20, 333 (1931).
- DIENES et SCHOENHEIT. — *Journal of Immunology*, 14, 9 (1927).
- *Journal of Immunology*, 19, 41 (1930).
- *American Review of Tuberculosis*, 20, 92 (1929).
- DOSSET, HENLEY et MOSKEY. — *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 71, 487 (1927).
- ENDERS. — *Journal of experimental Medicine*, 50, 777 (1929).
- FRIEDBERGER et JUDENBERG. — *Klinische Wochenschrift*, 6, 151 (1928).
- FREUND. — *Journal of Immunology*, 11, 883 (1926).
- *Journal of Immunology*, 15, 369 (1928).

- GORET. — *Recueil de Médecine Vétérinaire*, CVIII (1932), n° 9, p. 529.
- KOESSLER et LEWIS. — *Archives Inter. de Médecine*, 39, 163 (1927).
- KRAUSE et WILLIS. — *American Review of Tuberculosis*, 3, 153 (1919).
- LANGE. — *Journal of Medical Research*, 44, 293 (1924).
- LAVERGUE (V. DE). — *Allergie et Anergie en clinique*. Doin, édit.
- LEWIS et LOONIS. — *Journal of experimental Medecine*, 43, 263 (1926).
- LEWIS et SEIBERT. — *The Journal of Immunology*, 20, 101 (1931).
- LONG et SAYFAHRT. — *American Review of Tuberculosis*, 7, 254 (1924).
- LONG, VONWALD et DONALDSON. — *Archives of Pathology*, 12, 958 (1931).
- MAC JIMKINI. — *Journal of experimental Medicine*, 53, 781 (1921).
- MAGNUS. — *Handbuch den Pathogenen Microorganismen* (3°, 1929, L).
- MINAMI. — I. *Centralblatt für die Tuberculoseforschung*, 28, 442 (1928).
- II. *Centralblatt für die Tuberculoseforschung*, 28, 443 (1928).
- III. *Centralblatt für die Tuberculoseforschung*, 28, 444 (1928).
- IV. *Centralblatt für die Tuberculoseforschung*, 28, 445 (1928).
- NICOLLE (M.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, XX, août-sept.-oct. 1906.
- PAGEL et GARCIA-FRIAS. — *Wirchow's Archives*, 275, 479 (1929).
- PETROFF. — *American Review of Tuberculosis*, 7, 412 (1923).
- *Journal of Immunology*, 9, 309 (1924).
- SEIBERT. — *American Review of Tuberculosis*, 21, 870 (1930).

- *The Journal of Infections diseases*, 51, 385 (1932).
- SELIGMAN. — *Journal of Physiology and experimental Therapie Origin*, 1, 911 (1912).
- THOMSON. — *Zeitschrift für Immunität forschung*, 26, 213 (1917).
- TILLET et FRANCIS. — *Journal of experimental Medicine*, 50, 187 (1929)
- ZINSSER. — *Infection and Résistance* (1923).
- *Journal of experimental Medicine*, 34, 495 (1921).
- — — 41, 159 (1925).
- — — 37, 275 (1923).
- ZINSSER et TARNIGA. — *Journal of experimental Medicine*, 44, 753 (1926).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE PREMIER. — Allergie et anaphylaxie	13
<i>Définition et domaine de l'allergie</i>	13
<i>Rapports des phénomènes allergiques et anaphylactiques</i>	20
<i>L'anaphylaxie dans la tuberculose</i>	22
CHAPITRE II. — Recherches personnelles	37
<i>Choix de l'animal. Choix de la substance</i>	38
CHAPITRE III. — Discussion et interprétation des résultats	53
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	59

IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères

